

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/32, 9/36

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/27917

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1999 (10.06.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/07645

(22) Internationales Anmeldedatum:

26. November 1998 (26.11.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 52 842.2

28. November 1997 (28.11.97) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Strasse 46, D-78464 Konstanz (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: MEDICAMENT PREPARATION IN THE FORM OF A TABLET OR PELLET FOR ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES
- (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNG IN TABLETTEN- ODER PELLETFORM FÜR SÄURELABILE WIRKSTOFFE

(57) Abstract

The invention relates to a peroral medicament preparation in the form of a pellet or a tablet for acid—labile pyridine—2—ylmethylsulfinyl—1H—benzimidazoles comprising an alkaline pellet or tablet core and a coating made of one or more film formers which can be utilized for gastric juice resistant coatings, whereby the coating which is in direct contact with the pellet or tablet core is comprised of a neutralized film former. The novel preparation is characterized in that it can be simply produced and exhibits a high stability.

(57) Zusammenfassung

Es wird eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole umfassend einen alkalischen Pellet- oder Tablettenkern und einen Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n) angegeben, wobei der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht. Die neue Zubereitung zeichnet sich durch eine vereinfachte Herstellbarkeit sowie durch eine hohe Stabilität aus.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
вј	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KŖ	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚŻ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		•
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für säurelabile Wirkstoffe

Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

Stand der Technik

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129. EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H+/K+-ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfi-Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylnvl]-1H-benzimidazol (INN: 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)sulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-{[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2yl]methylsulfinyl}-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten.

Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

In der EP-A-0244380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Was-

ser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0519365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0342522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vorsieht.

In der DE-A-3233764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene feste Arzneiform wird dann in Kontakt mit einer starken anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugs freie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinÿl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße perorale Arzneimittelzubereitungen, die als säurelabiles Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Pantoprazol und/oder deren Salze enthalten.

Die erfindungsgemäßen peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wäßriger Lösung bzw. wäßriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigt sich der Einsatz organischer Lösungsmittel.

Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkerns wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz.

4

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z.B. Calciumstearat genannt. Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt.

Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindemittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymere beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate wie Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Pigmente) beigefügt werden können.

Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 244380 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wäßrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z.B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe wie Glycerolester verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wässrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen.

Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tabletten- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wäßrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z.B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin.

Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vortiegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tablettenbzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert.

Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettenkerne aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprüht, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Hierzu wird vorteilhafterweise der gleiche Filmbildner verwendet, wie er in neutralisierter Form eingesetzt wurde. Es kann aber auch jedes beliebige andere magensaftresistente Überzugsmaterial verarbeitet werden.

In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem magensaftresistenten Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettenkerne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden, und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes Filmmaterial aufgesprüht wird.

6

Beispiele

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a)	Pantoprazol-Na x 1,5 H ₂ 0	45,1 m g
b)	Natriumcarbonat	10,0 mg
c)	Mannitol	42,7 mg
d)	Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e)	Polyvidon K90	4,0 mg
f)	Calciumstearat	3,2 mg
		155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wäßrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg
		10,91 mg
Ge	samtgewicht pro beschichtetem Kern	165,91 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

		15,00 mg
l)	Triethylcitrat	1,36 mg
k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg

7

Gesamtgewicht

pro magensaftresistenter Filmtablette

180,91 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und I) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

Beispiel 2

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a)	Lansoprazol	30,0 mg
b)	Natriumcarbonat	7,5 mg
c)	Mannitol	32,0 mg
d)	Polyvidon, unlöslich	37,5 mg
e)	Polyvidon K90	3,0 mg
f)	Calciumstearat	2,4 mg
		112,4 mg

112,4 1119

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg
		10,91 mg
Ge	samtgewicht pro beschichtetem Kern	123,31 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
i)	Triethylcitrat	1,36 mg
		15.00 ma

8

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter

Filmtablette 138,31 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und I) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

Beispiel 3

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a)	Omeprazol-Na	42,6	mg
b)	Natriumcarbonat	10,0	mg
c)	Mannitol	42,7	mg
d)	Polyvidon, unlöslich	50,0	mg
e)	Polyvidon K90	4,0	mg
f)	Calciumstearat	3,2	mg
		152,5	mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg
		10,91 mg
Ge	samtgewicht pro beschichtetem Kern	163,41 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg	g
1)	Triethylcitrat	1,36 mg	g
		45.00	-
		15,00 m	g

9

Gesamtgewicht

pro magensaftresistenter Filmtablette

178,41 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und I) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

Beispiel 4

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen Kern's:

Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial:

		10,79	mg
i)	Natriumhydroxid	0,73	mg
h)	Triethylcitrat	0,91	mg
g)	Eudragit® L 30 D	9,15	mg

III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
I)	Triethylcitrat	1,36 mg
		15.00 mg

Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40 % an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

10

Beispiel 5

Pellets:

1. Starterpellets

a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm)b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP)50,0 g

a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

II. Aktivpellets

c) Lansoprazol 403,0 gd) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) 40,3 g

c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.

III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

IV. Magensaftresistent überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

- 1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.
- Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacr
- Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulosederivate Carboxymethylethyleellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat, Hydroxypropylmethyleellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethyleelluloseacetatsuccinat verwendet werden.
- 4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Guppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen.
- 5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol, gewünschtenfalls in Form des Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes enthalten ist.
- Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaftresistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.
- Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaftresistente, dünndarmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält.
- 8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird.

- Perorale Arzneimitteizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf die magensaftresistente Schicht eine weitere, wasserlösliche Schicht aufgebracht ist.
- Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere, wasserlösliche Schicht als Filmbildner Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
- 11. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgebrachten neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten äußeren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.
- 12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in Form ihrer alkalischen Salze und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettenkern ein Überzug aus neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus nicht neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird.
- 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird.

Interr nal Application No PCT/EP 98/07645

A. CLASSIF IPC 6	CATION OF SUBJECT MATTER A61K9/32 A61K9/36				
According to B. FIELDS S	International Patent Classification (IPC) or to both national classifications	on and IPC			
Minimum do	cumentation searched (classification system followed by classification	symbols)			
IPC 6	A61K				
Documentati	on searched other than minimum documentation to the extent that suc	ch documents are included in the fields se	arched		
Electronic da	ata base consulted during the international search (name of data base	e and, where practical, search terms used			
C. DOCUME Category °	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	vent personne	Relevant to claim No.		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relev	vant passages	Relevant to claim No.		
x	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGTSSOI	N INGA	1-8		
,	SIV (SE); LOEVGREN KURT ÍNGMAR (SI				
	19 January 1995 see claim 1				
	see page 7, line 31 - page 8, line	e 3			
	see page 9, line 7-12				
ļ	see page 9, line 16-19				
Х	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB)		1-8		
	4 November 1987				
	cited in the application see page 1, line 11 - page 2, lin	e 22			
	see page 15, line 31 - page 16, l	ine 10			
	see page 14, line 16 - page 15, l see page 19; example 2	ine 14			
	_	/			
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.		
° Special ca	ategories of cited documents :	"T" later document published after the into			
"A" docum consi	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th invention	eory underlying the		
"E" earlier filing	document but published on or after the international date	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canno	claimed invention		
"L" docum which	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or involve an inventive step when the document is taken alone which is cited to establish the publication date of another "Y" document of particular relevance; the claimed invention				
1	on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve an in document is combined with one or m	oventive step when the ore other such docu-		
other	means tent published prior to the international filing date but	ments, such combination being obvious in the art.	ous to a person skilled		
later	than the priority date claimed	"&" document member of the same patent			
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	earcn report		
1	l March 1999	09/03/1999			
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer			
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Hamas C			
	Fax: (+31-70) 340-3016	Herrera, S			

1

Intern. Ial Application No PCT/EP 98/07645

	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Relevant to cla	im No.
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Helevant to Cla	
K	US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3 August 1993 see claim 1 see column 2, line 13-37 see column 3, line 4-11 see column 3, line 13-21	1-8	

1

...rormation on patent family members

Interr Mail Application No PCT/EP 98/07645

	nt document search report		Publication date		atent family nember(s)	Publication date
	501783	A	19-01-1995	AU AU	681686 B 7198294 A	04-09-1997 06-02-1995
				BR	9406941 A	10-09-1996
				CA	2166483 A,C	19-01-1995
				CN	1126946 A	17-07-1996
				CZ	9600070 A	12-06-1996
				EP	0706378 A	17-04-1996
				FI	960102 A	09-01-1996
				HR	940386 A	28-02-1997 28-05-1997
				HU JP	75306 A 8512316 T	24-12-1996
				MX	9405219 A	31-01-1995
				NO	960067 A	05-01-1996
				NZ	268694 A	26-05-1997
				PL	312441 A	29-04-1996
				SG	52365 A	28-09-1998
				SK	2196 A	09-04-1997
				US	5690960 A	25-11-1997
				ZA	9404934 A	20-02-1995
EP	0244380	Α	04-11-1987	GB	2189699 A	04-11-1987
				AT	139692 T	15-07-1996
				AU AU	603568 B 7192287 A	22-11-1990 05-11-1987
				CA	1302891 A	09-06-1992
				CN	1025151 B	29-06-1994
				CS	8703073 A	13-06-1989
				DD	260222 B	09-07-1998
				DE	3751851 D	01-08-1996
				DE	3751851 T	31-10-1996
				DE	3783386 A	18-02-1993 31-10-1987
				DK Eg	215987 A 18517 A	30-04-1993
				EP	0502556 A	09-09-1992
				EP	0565210 A	13-10-1993
			•	ES	2010648 T	16-07-1994
				ES	2089277 T	01-10-1996
				FI	871914 A,B,	31-10-1987
				GR	89300156 T	12-03-1990
				GR GR	3007448 T 3020501 T	30-07-1993 31-10-1996
				HK	55497 A	09-05-1997
				HK	104095 A	07-07-1995
				HR	920855 A	30-06-1995
				IE	61837 B	30-11-1994
				JP	1946242 C	10-07-1995
				JP	6067837 B	31-08-1994
				JP	62258316 A 9504886 B	10-11-1987 15-05-1995
				KR LT	9504886 B 2260 R	15-12-1993
				LV	5393 A	10-03-1994
				LV	5753 A	20-12-1996
				NO	174952 B	02-05-1994
				PT	84786 B	29-12-1989
				SI	8710680 A	31-12-1996
				SU US	1709894 A 4853230 A	30-01-1992 01-08-1989
					7 17 17 17 A	

... dormation on patent family members

Interr nai Application No PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search repo	t	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 5232706	Α	03-08-1993	NONE		
				·	
				*	

.ales Aktenzeichen PCT/EP 98/07645

a. Klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 6 A61K9/32 A61K9/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) $IPK \;\; 6 \qquad A61K$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGTSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19. Januar 1995 siehe Anspruch 1 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 3 siehe Seite 9, Zeile 7-12 siehe Seite 9, Zeile 16-19	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4. November 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 11 - Seite 2, Zeile 22 siehe Seite 15, Zeile 31 - Seite 16, Zeile 10 siehe Seite 14, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 14 siehe Seite 19; Beispiel 2	1-8

	-/
Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
Besonders Kategorien von angegebenen Veröftentlichungen: A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröftentlicht worden ist L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröftentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werde soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungan dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
1. März 1999	09/03/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Bevollmächtigter Bediensteter
Fax: (+31-70) 340-3016	Herrera, S

1

Intern .ales Aktenzeichen
PCT/EP 98/07645

			98/0/045		
	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komme	enden Teile B	etr, Anspruch Nr.		
(US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3. August 1993 siehe Anspruch 1 siehe Spalte 2, Zeile 13-37 siehe Spalte 3, Zeile 4-11 siehe Spalte 3, Zeile 13-21		1-8		
			·		

1

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interns les Aktenzeichen
PCT/EP 98/07645

	echerchenberichtes Patentdokun		Datum der Veröffentlichung		glied(er) der tentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO	9501783	Α	19-01-1995	AU AU	681686 B 7198294 A	04-09-1997 06-02-1995
				BR	9406941 A	10-09-1996
				CA	2166483 A,C	19-01-1995
				CN	1126946 A	17-07-1996
				CZ	9600070 A	12-06-1996
				EP	0706378 A	17-04-1996
				FI	960102 A	09-01-1996
				HR	940386 A	28-02-1997 28-05-1997
				HU JP	75306 A 8512316 T	24-12-1996
				MX	9405219 A	31-01-1995
				NO	960067 A	05-01-1996
				NZ	268694 A	26-05-1997
				PL	312441 A	29-04-1996
				SG	52365 A	28-09-1998
				ŠK	2196 A	09-04-1997
				US	5690960 A	25-11-1997
				ZA	9404934 A	20-02-1995
EP	0244380	A	04-11-1987	GB	2189699 A	04-11-1987
				AT	139692 T	15-07-1996
				AU	603568 B	22-11-1990
				AU	7192287 A	05-11-1987 09-06-1992
				CA CN	1302891 A 1025151 B	29-06-1994
				· CS	8703073 A	13-06-1989
				DD	260222 B	09-07-1998
				DE	3751851 D	01-08-1996
				DE	3751851 T	31-10-1996
				DE	3783386 A	18-02-1993
				DK	215987 A	31-10-1987
				EG	18517 A	30-04-1993
				EP	0502556 A	09-09-1992
				EP	0565210 A	13-10-1993 16-07-1994
				ES	2010648 T	01-10-1994
				ES FI	2089277 T 871914 A.B.	31-10-1987
				GR	89300156 T	12-03-1990
				GR	3007448 T	30-07-1993
				GR	3020501 T	31-10-1996
				HK	55497 A	09-05-1997
				HK	104095 A	07-07-1995
				HR	920855 A	30-06-1995
				ΙE	61837 B	30-11-1994
				JP	1946242 C	10-07-1995
				JP	6067837 B	31-08-1994 10-11-1987
				JP	62258316 A 9504886 B	15-05-1995
				KR LT	9504886 B 2260 R	15-12-1993
				LV LV	5393 A	10-03-1994
				LV	5753 A	20-12-1996
				NO	174952 B	02-05-1994
				PT	84786 B	29-12-1989
				SI	8710680 A	31-12-1996
					1709894 A	30-01-1992
				SU US	4853230 A	01-08-1989

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interne les Aktenzeichen
PCT/EP 98/07645

<u> </u>					
lm R angefüh	echerchenberic rtes Patentdoku	ht Iment	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
	5232706	A	03-08-1993	KEINE	
	•				
i					
ļ					
}					
				•	
1					
1					
1					
ł					
į					
1					

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

| BLACK BORDERS
| IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
| FADED TEXT OR DRAWING
| BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
| SKEWED/SLANTED IMAGES
| COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
| GRAY SCALE DOCUMENTS
| LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
| REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.